

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機

国際事務

特許協力条約に基づいて公開



WO 9608245A1

(51) 国際特許分類6

A61K 31/19, 9/70, 47/10, 47/12

A1

(11) 国際公開番号

WO 96/08245

(43) 国際公開日

1996年3月21日 (21.03.96)

(21) 国際出願番号

PCT/JP95/01798

(22) 国際出願日

1995年9月11日 (11.09.95)

(30) 優先権データ

特願平6/248814

1994年9月16日 (16.09.94)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

久光製薬株式会社

(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]

〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)

(72) 発明者：および

(75) 発明者／出願人 (米国についてののみ)

平野宗彦 (HIRANO, Munehiko) [JP/JP]

〒305 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号

久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)

鶴田清美 (TSURUTA, Kiyomi) [JP/JP]

〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

久光製薬株式会社内 Saga, (JP)

(74) 代理人

弁理士 伊東辰雄, 外 (ITOH, Tatsuo et al.)

〒105 東京都港区虎ノ門二丁目8番1号

虎ノ門電気ビル Tokyo, (JP)

(81) 指定国

AU, CA, CN, JP, KR, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title : PATCH FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称 外用貼付剤

(57) Abstract

A patch for external use comprising an antiphlogistic having carboxylic groups in its molecule, 1-menthol and a metal salt of a fatty acid.

(57) 要約

分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬と1-メントールおよび脂肪酸金属塩を含有してなる外用貼付剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EE	エストニア	LS	レソト	RU	ロシア
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SS	スーダン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	JP	日本	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CN	中国	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CZ	チェコ	KR	大韓民国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	US	米国
		LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
				PL	ポーランド	VN	ベトナム

- 1 -

## 明 細 書

## 外用貼付剤

## 技術分野

本発明は分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬と１－メントールおよび脂肪酸金属塩を含有してなる外用貼付剤に関する。さらに詳しくは、分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬とその溶解剤、薬効成分または清涼剤としての１－メントールおよび抗炎症薬の安定化剤またはエステル化抑制剤として脂肪酸金属塩を含有してなる新規な外用貼付剤に関するものである。

## 背景技術

抗炎症薬を油性の粘着剤に含有させた、いわゆるテープ剤で治療に供しようとする試みが広くなされており、例えば特開昭５９－２２７８１９号公報では、非ステロイド消炎鎮痛薬を不織布とフィルムの複合体上のアクリル系感圧粘着剤に含有させ、投与しようとする試みが開示されている。特開昭６０－１３９６１５号公報では、ケトプロフェンをポリイソブチレン／パラフィン／ロジン変性グリセリンエステルよりなる粘着剤に含有させ、経皮吸収させる試みが開示されている。特開昭６３－２２７５２４号公報では、フルルビプロフェンを油性基剤により投与しようとする試みが開示されている。特開昭６４－４０４２０号公報では、カルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛薬を油性基剤により投与しようとする試みが開示されている。しかし、いずれの場合においても薬物の放出性、経皮吸収性がまだ十分でなく、さらに優れた製剤の出現が望まれている。

さきに本発明者等は、ケトプロフェン等の非ステロイド消炎鎮痛薬とロジンエステル誘導体および１－メントールを溶解剤として含有させ、経皮吸収性を大幅に向上させた試みを国際公開（WO）９３－０４６７７号公報において開示した。初期の目的である経皮吸収性の大幅なる向上、薬物放出性の向上、繰り返し貼付における皮膚かぶれ等の副作用の低減、治療の場における簡便な使用性等の試みは達成できたものの、その後の検討において苛酷条件長期保存下で主薬で

ある非ステロイド消炎鎮痛薬と溶解剤として用いている 1-メントールとの両者間の反応による 1-メントールエステル体が生成することが明らかとなり、主薬の安定性等に特に問題があった。本発明は主薬の放出性および、経皮吸収性を維持しつつ、特に抗炎症薬の安定性を有する外用貼付剤を得ることを目的とするものである。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討を行った結果、分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬と溶解剤、薬効成分または清涼剤として用いる 1-メントールの組み合わせの処方において、驚くべきことに脂肪酸金属塩を配合することで高い放出性、経皮吸収性を保持しつつ安定性または抗炎症薬のエステル化防止効果において大幅に改善できることを見出したものである。

すなわち本発明は

- a) 分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬、
  - b) 溶解剤、薬効成分または清涼剤としての 1-メントール、
  - c) 安定化剤またはエステル化抑制剤としての脂肪酸金属塩、
- を必須成分とする外用貼付剤に関する。また、これらの必須成分に粘着剤を含有してなる外用貼付剤に関する。

本発明において特に特徴とするところは、当業者においてベビーパウダーや制汗用化粧品等の潤滑剤として把握されている脂肪酸金属塩を本発明の外用貼付剤の安定化またはエステル化抑制剤として用いたことにある。

分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬と溶解剤、薬効成分または清涼剤として用いる 1-メントールを特定比にて配合することにより、基剤中で抗炎症薬と 1-メントールの混合物が非晶質化し、基剤中で結晶化することなく溶解し高い放出性、ひいては高い経皮吸収性を示す。しかし、反面経時により抗炎症薬と 1-メントールの両者が反応し、1-メントールエステルが生成する。本発明者等は脂肪酸金属塩を添加することにより、抗炎症薬の基剤中での高い溶解性、放出性、経皮吸収性を保持させたままエステル化反応のみを阻止することによって、高い安定性を得ることに成功した。外用貼付剤において脂肪酸金属塩を安定化剤

またはエステル化抑制剤として配合せしめたのは、本発明者等が初めて成し得たことであり、従来公知の文献等にも記載のない新規なことである。

本発明に用いる脂肪酸金属塩の脂肪酸としてはウンデシレン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸等の長鎖脂肪酸が挙げられ、その金属塩としては亜鉛塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩等が好ましい。具体的に例示すると、例えば、ウンデシレン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸ナトリウム、ラウリン酸亜鉛等が好ましく、これらを単独もしくは二種以上を併用して用いても良い。その中でもステアリン酸亜鉛が特に好ましいものである。

上記脂肪酸金属塩は化粧品原料基準、日本薬局方、B P（英国薬局方）、U S P（米国薬局方）、E P（ヨーロッパ薬局方）記載のものであれば特に好ましい。

脂肪酸金属塩の配合量としては基剤中に0.5～10重量%が望ましく、0.5重量%未満であればエステル化に対する防止効果が得られにくく、それに伴い経皮吸収性および薬理活性に大きく障害をもたらす。10重量%超であれば基剤の安定性が悪くなり、また基剤中よりの薬物の放出性および経皮吸収性、あるいは薬理活性に大きな障害を生じる。

外用貼付剤となす粘着剤としては、弾性体、粘着付与剤および軟化剤からなり、皮膚安全性、皮膚への付着性等を考慮して公知のものより適時選択できる。例えば、弾性体として天然ゴム系、合成ゴム系、シリコン系、アクリル系等であるが、特に合成ゴム系の中でもスチレンーイソプレンーすチレンブロック共重合体が好ましい。

スチレンーイソプレンーすチレンブロック共重合体は、例えばカリフレックスTR-1107、TR-1111、TR-1112またはTR-1117（商品名、シェル化学（株）製）、JSR SIS-5000または5002（商品名、日本合成ゴム（株）製）、クインタック3530または3421（商品名、日本ゼオン（株）製）、ソルブレン428（商品名、フィリップペトロリアム

(株) 製) 等である。また、本発明では、上述のようにベースポリマーとしてスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体が好適に用いられるが、他のポリマー、例えばポリイソブチレン、ポリイソブレン等と併用して用いても良い。

粘着付与剤としては、ポリテルペン樹脂、石油樹脂、ロジン、水添ロジン、ロジン、水添ロジンエステル、油溶性フェノール樹脂等が挙げられるが、その中でもロジン、水添ロジンエステルが好ましい。ロジンエステル誘導体は、各種のロジンをエステル化し、水添もしくは精製したものであり、エステルの種類によってメチルエステル、グリセリンエステル、ペンタエリスリトールエステル等があり、具体的にはエステルガムA、AA-G、HまたはHP (商品名、荒川化学(株) 製)、ハリエスターL、SまたはP (商品名、播磨化成(株) 製)、スーパーエステルA-75またはS-100 (商品名、荒川化学(株) 製)、パインクリスタルKE-100 (商品名、荒川化学(株) 製)、KE-311 (商品名、荒川化学(株) 製)、ハーコリンD (商品名、ハーキュリーズ(株) 製)、フォーラル85または105 (商品名、ハーキュリーズ(株) 製) 等である。

軟化剤としては、スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体に代表される弾性体および、ロジンエステル誘導体に代表される粘着付与剤を可塑化、軟化させ皮膚への適度な付着性を維持させるものであり、この軟化剤としては、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ラッカセイ油、オレフィン酸、流動パラフィン等が使用され、その中でも特に流動パラフィンが好ましい。特に本発明においてはスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体とロジンエステル誘導体および流動パラフィンの配合が好ましく、その配合比はスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体/ロジンエステル誘導体/流動パラフィンにおいて、100/15~300/100~500であり、この範囲において皮膚に対して好適な粘着剤となる。

分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬とは、例えばサリチル酸、アセチルサリチル酸、フルフェナム酸、メフェナム酸、アセメタシン、アルクロフェナク、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、スリンダク、トルメチン、ロベンザリット、ペニシラミン、オキサプロジン、ジフルニサル、フェンブフェン、フェンチアザク、フルルビプロフェ

ン、ナプロキセン、プラノプロフェン、チアプロフェン、スプロフェン、フェルビナク、ケトロラク、オキサプロジン、エトドラク、ザルトプロフェン等の消炎作用、または鎮痛作用、または抗リウマチ作用等の作用を有する薬物であり、これらより一種もしくは二種選択され配合される。その中でも、特にエステル化防止の点でケトプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、ケトロラク、フェルビナク等の酢酸基またはプロピオン酸基を有する抗炎症薬が好ましい。その配合量は特に限定はないが、抗炎症薬として0.1～10重量%、好ましくは0.3～9重量%、より好ましくは0.5～8重量%の範囲内で使用することが望ましい。また、抗炎症薬としては治療に寄与する有効量の放出、利用率の点より100～500  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ が好ましい。

1-メントールは本発明において抗炎症薬を溶解することを目的とした溶解剤、薬効成分あるいは薬効補助成分、または清涼作用を目的とした清涼剤等の目的として使用するものであり、これらのすべての目的を兼ねたものとしての配合、あるいはそれぞれの目的に応じた配合において使用される。特に本発明においては抗炎症薬の溶解剤として使用する場合、1-メントールの使用量がいく分増えるためエステル化の可能性がより高くなる傾向にある。そのため溶解剤としての使用においては脂肪酸金属塩の配合はより効果的である。

この1-メントールの配合量は0.1～20重量%、好ましくは0.5～15重量%、より好ましくは1.0～12重量%の範囲内で使用される。

本発明において抗炎症薬と1-メントールおよび脂肪酸金属塩の配合重量比の割合においてエステル化防止に対する抑制作用は大きく左右され、その配合重量比は抗炎症薬1に対して、1-メントールは0.1～10の割合、好ましくは0.5～5の割合、脂肪酸金属塩は0.1～7の割合、好ましくは0.3～5の割合にて配合することが、エステル化防止に対する抑制効果は大きくなる。

また、本発明の外用貼付剤において、従来公知の無機充填剤、可塑剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、抗ヒスタミン剤、抗菌剤、香料等を必要に応じて配合することは、何ら制約を受けないことはもちろんである。

本発明では無水基剤中における配合処方とすることによりエステル化の防止効果は顕著にあらわれる傾向にあり、実質的に無水処方の外用貼付剤が好ましく、



具体的には無水処方からなる硬膏剤が最も好ましい製剤形態である。

本発明の外用貼付剤は、従来公知の製造法によって容易に製造できるものであり、例えばホットメルト法ならば、ニーダー、ミキサー等の混合機を用い、120～160℃でスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ロジンエステル誘導体、脂肪酸金属塩を加熱混合し、次いで抗炎症薬と1-メントールを添加混合し、直接支持体に展延するか、あるいは一旦離型処理の施された紙、もしくはフィルムに展延した後、所望の支持体を覆い、圧着転写させても良い。溶剤法で製造するなら、防爆対応のミキサー、混合機を用い本発明の成分をトルエン、ヘキサン、塩化メチレン等の溶媒中で溶解し離型処理の施された紙、もしくはフィルムに展延した後、乾燥機で溶媒を留去した後、所望の支持体を覆い圧着転写させる。

#### 作用

本発明の外用貼付剤は、主薬である分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬と1-メントールとのエステル化反応が脂肪酸金属塩を配合することにより著しく抑制されることが判明した。それに伴い抗炎症薬の放出性の向上および経皮吸収性の向上が見られた。また、薬物の安定性においても顕著な作用を有することが判明した。

#### 図面の簡単な説明

図1はヘアレスマウス皮膚透過試験結果を示すグラフである。

#### 発明を実施するための最良形態

以下、実施例、試験例等を挙げて本発明をより詳細に説明する。なお、実施例、比較例、参考例中、部とあるのはすべて重量部を意味する。

##### 実施例1

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名：カリフレックスTR-1107)	24.0部
流動パラフィン	68.0部

- 7 -

ロジンエステル誘導体	5. 0 部
------------	--------

(商品名：エステルガムH)

ステアリン酸亜鉛	1. 0 部
----------	--------

1-メントール	1. 5 部
---------	--------

ケトプロフェン	0. 5 部
---------	--------

この処方では上記の製造法に従い貼付剤を作製した。すなわち、混合機としてニーダーを用い、120～160℃でスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ステアリン酸亜鉛、軟化剤およびロジンエステル誘導体を加熱混合し、次いで非ステロイド消炎鎮痛薬（ケトプロフェン）と1-メントールを添加混合し、離型処理の施されたPETフィルムに展延し、次いでポリエステル布（PET）を覆わせ、所望の大きさに切断し、本発明の消炎鎮痛貼付剤とした。

#### 実施例 2

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20. 0 部
-------------------------	---------

(商品名：カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン	43. 5 部
---------	---------

ロジンエステル誘導体	28. 5 部
------------	---------

(商品名：KE-311)

ステアリン酸亜鉛	2. 0 部
----------	--------

1-メントール	3. 0 部
---------	--------

ケトプロフェン	3. 0 部
---------	--------

この処方では上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例 3

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	21. 0 部
-------------------------	---------

(商品名：カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン	63. 0 部
---------	---------

ロジンエステル誘導体	8. 0 部
------------	--------

(商品名：KE-311)

ステアリン酸亜鉛	2. 0 部
----------	--------

1-メントール	4. 0 部
---------	--------

ケトプロフェン

2. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例4

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

20. 0部

(商品名: カリフレックスTR-1111)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製)

10. 0部

流動パラフィン

58. 0部

ロジンエステル誘導体

7. 0部

(商品名: エステルガムH)

ステアリン酸亜鉛

1. 0部

l-メントール

3. 0部

ケトプロフェン

1. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例5

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

15. 0部

(商品名: カリフレックスTR-1111)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製)

5. 0部

流動パラフィン

23. 0部

ロジンエステル誘導体

37. 0部

(商品名: フォーラル85)

ステアリン酸亜鉛

5. 0部

l-メントール

10. 0部

ケトプロフェン

5. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例6

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

18. 0部

(商品名: カリフレックスTR-1111)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製)

9. 0部

流動パラフィン

44. 5部

- 9 -

ロジンエステル誘導体 16.5部

(商品名：フォーラル105)

ステアリン酸亜鉛 3.0部

1-メントール 6.0部

ケトプロフェン 3.0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例7

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 28.0部

(商品名：ソルブレン418)

ポリブテン 6.5部

流動パラフィン 57.7部

ロジンエステル誘導体 5.0部

(商品名：KE-311)

ステアリン酸亜鉛 0.5部

1-メントール 1.8部

フルルビプロフェン 0.5部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例8

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 21.0部

(商品名：カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン 65.3部

ロジンエステル誘導体 8.0部

(商品名：KE-311)

ステアリン酸亜鉛 3.5部

1-メントール 1.2部

フルルビプロフェン 1.0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例9

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 7.0部

- 10 -

(商品名：カリフレックスTR-1107)	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	7. 0部
(商品名：カリフレックスTR-1111)	
流動パラフィン	44. 0部
ステアリン酸亜鉛	10. 0部
ロジンエステル誘導体	20. 0部
(商品名：スーパーエステルS-100)	
1-メントール	7. 0部
フルルビプロフェン	5. 0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例10

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	30. 0部
(商品名：カリフレックスTR-1107)	
流動パラフィン	56. 0部
ステアリン酸亜鉛	2. 0部
ロジンエステル誘導体	8. 0部
(商品名：KE-311)	
1-メントール	3. 0部
フルルビプロフェン	1. 0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例11

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	12. 0部
(商品名：カリフレックスTR-1111)	
流動パラフィン	26. 0部
ステアリン酸亜鉛	6. 0部
ロジンエステル誘導体	36. 0部
(商品名：エステルガムH)	
1-メントール	12. 0部
フルルビプロフェン	8. 0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例 1 2

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックス TR-1112)	21.0部
流動パラフィン	50.0部
ステアリン酸亜鉛	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: エステルガム H)	20.5部
l-メントール	3.5部
フェルビナク	3.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例 1 3

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックス TR-1111)	10.0部
流動パラフィン	48.5部
ステアリン酸亜鉛	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: KE-311)	22.5部
l-メントール	10.0部
ケトプロフェン	7.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例 1 4

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックス TR-1107)	20.0部
流動パラフィン	45.0部
ステアリン酸亜鉛	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: エステルガム H)	21.0部
l-メントール	9.0部

フェルビナク 3. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例15

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 22. 0部

(商品名: カリフレックスTR-1107)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製) 5. 0部

流動パラフィン 52. 0部

ステアリン酸亜鉛 2. 0部

ロジンエステル誘導体 10. 0部

(商品名: ハーコリンD)

1-メントール 7. 0部

フルルビプロフェン 2. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例16

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 20. 0部

(商品名: クイントック3421)

流動パラフィン 38. 0部

ステアリン酸亜鉛 0. 5部

ロジンエステル誘導体 29. 5部

(商品名: KE-311)

1-メントール 8. 0部

フルルビプロフェン 4. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例17

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 28. 0部

(商品名: カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン 56. 0部

ステアリン酸亜鉛 3. 5部

ロジンエステル誘導体 9. 0部

(商品名：フォーラル 85)

1-メントール	2. 5 部
ケトロラク	1. 0 部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例 18

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	18. 0 部
-------------------------	---------

(商品名：カリフレックス TR-1111)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製)	10. 0 部
流動パラフィン	50. 0 部
ステアリン酸亜鉛	2. 0 部
ロジンエステル誘導体	14. 0 部

(商品名：エステルガム H)

1-メントール	4. 0 部
フルルビプロフェン	2. 0 部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例 19

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	16. 5 部
-------------------------	---------

(商品名：カリフレックス TR-1111)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製)	8. 5 部
流動パラフィン	57. 0 部
ステアリン酸亜鉛	1. 0 部
ロジンエステル誘導体	15. 0 部

(商品名：フォーラル 105)

1-メントール	1. 5 部
インドメタシン	0. 5 部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例 20

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	17. 5 部
-------------------------	---------

(商品名：カリフレックス TR-1111)



ポリイソブチレン（エクソン化学（株）製）	9. 5 部
流動パラフィン	50. 0 部
ステアリン酸亜鉛	2. 0 部
ロジンエステル誘導体	15. 0 部
（商品名：KE-311）	
ベンゾフェノン	1. 0 部
l-メントール	3. 0 部
ケトプロフェン	2. 0 部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例2.1

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	17. 0 部
（商品名：JSR SIS 5002）	
ポリイソブチレン（エクソン化学（株）製）	10. 0 部
流動パラフィン	49. 0 部
ステアリン酸亜鉛	2. 0 部
ロジンエステル誘導体	16. 0 部
（商品名：パインクリスタルKE-100）	
ベンゾフェノン	1. 0 部
l-メントール	3. 0 部
ケトプロフェン	2. 0 部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例2.2

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	20. 0 部
（商品名：カリフレックスTR-1107）	
流動パラフィン	43. 5 部
ロジンエステル誘導体	28. 5 部
（商品名：KE-311）	
パルミチン酸亜鉛	2. 0 部
l-メントール	3. 0 部

ケトプロフェン 3. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例23

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 21. 0部

(商品名: カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン 63. 0部

ロジンエステル誘導体 8. 0部

(商品名: KE-311)

ステアリン酸アルミニウム 2. 0部

1-メントール 4. 0部

ケトプロフェン 2. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例24

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 15. 0部

(商品名: カリフレックスTR-1111)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製) 5. 0部

流動パラフィン 23. 0部

ロジンエステル誘導体 37. 0部

(商品名: フォーラル85)

ウンデシレン酸亜鉛 3. 0部

パルミチン酸亜鉛 2. 0部

1-メントール 10. 0部

ケトプロフェン 5. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例25

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 18. 0部

(商品名: カリフレックスTR-1111)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製) 9. 0部

流動パラフィン 44. 5部

- 16 -

ロジンエステル誘導体	16.5部
(商品名: フォーラル105)	
ステアリン酸カルシウム	3.0部
1-メントール	6.0部
ケトプロフェン	3.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例26

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	28.0部
(商品名: ソルプレックス418)	
ポリブテン	6.5部
流動パラフィン	57.7部
ロジンエステル誘導体	5.0部
(商品名: KE-311)	
ラウリン酸亜鉛	0.5部
1-メントール	1.8部
フルルビプロフェン	0.5部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例27

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	21.0部
(商品名: カリフレックスTR-1107)	
流動パラフィン	65.3部
ロジンエステル誘導体	8.0部
(商品名: KE-311)	
ミリスチン酸亜鉛	2.5部
ステアリン酸亜鉛	1.0部
1-メントール	1.2部
フルルビプロフェン	1.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例28

- 17 -

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1107)	7. 0 部
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1111)	7. 0 部
流動パラフィン	44. 0 部
ステアリン酸マグネシウム	5. 0 部
ミリスチン酸マグネシウム	5. 0 部
ロジンエステル誘導体 (商品名: スーパーエステルS-100)	20. 0 部
1-メントール	7. 0 部
フルルビプロフェン	5. 0 部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例29

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1107)	30. 0 部
流動パラフィン	56. 0 部
ステアリン酸ナトリウム	2. 0 部
ロジンエステル誘導体 (商品名: KE-311)	8. 0 部
1-メントール	3. 0 部
フルルビプロフェン	1. 0 部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

#### 実施例30

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1111)	12. 0 部
流動パラフィン	26. 0 部
ミリスチン酸マグネシウム	6. 0 部
ロジンエステル誘導体 (商品名: エステルガムH)	36. 0 部

l-メントール	12.0部
フルルビプロフェン	8.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

### 実施例3.1

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1112)	21.0部
流動パラフィン	50.0部
ウンデシレン酸亜鉛	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: エステルガムH)	20.5部
l-メントール	3.5部
フェルビナク	3.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

### 実施例3.2

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1111)	10.0部
流動パラフィン	48.5部
ステアリン酸カルシウム	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: KE-311)	22.5部
l-メントール	10.0部
ケトプロフェン	7.0部

この処方では上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

### 実施例3.3

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1107)	20.0部
流動パラフィン	45.0部
ラウリン酸ナトリウム	2.0部
ロジンエステル誘導体	21.0部

- 19 -

(商品名：エステルガムH)

l-メントール	9. 0部
フェルビナク	3. 0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例34

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	22. 0部
-------------------------	--------

(商品名：カリフレックスTR-1107)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製)	5. 0部
-------------------------	-------

流動パラフィン	52. 0部
---------	--------

ステアリン酸アルミニウム	2. 0部
--------------	-------

ロジンエステル誘導体	10. 0部
------------	--------

(商品名：ハーコリンD)

l-メントール	7. 0部
---------	-------

フルルビプロフェン	2. 0部
-----------	-------

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

実施例35

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20. 0部
-------------------------	--------

(商品名：クインタック3421)

流動パラフィン	38. 0部
---------	--------

パルミチン酸亜鉛	0. 5部
----------	-------

ロジンエステル誘導体	29. 5部
------------	--------

(商品名：KE-311)

l-メントール	8. 0部
---------	-------

フルルビプロフェン	4. 0部
-----------	-------

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作製した。

比較例1

ステアリン酸亜鉛を配合しない以外は、実施例4と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

比較例2

ステアリン酸亜鉛を配合しない以外は、実施例 17 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

### 比較例 3

ステアリン酸亜鉛を配合しない以外は、実施例 18 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

### 比較例 4

ステアリン酸亜鉛を配合しない以外は、実施例 19 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

### 比較例 5

ステアリン酸亜鉛を配合しない以外は、実施例 20 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

### 比較例 6

1-メントールを配合しない以外は、実施例 4 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

### 比較例 7

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	18. 0部
-------------------------	--------

(商品名: カリフレックス TR-1111)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製)	9. 8部
-------------------------	-------

流動パラフィン	51. 0部
---------	--------

ステアリン酸亜鉛	0. 2部
----------	-------

ロジンエステル誘導体	15. 0部
------------	--------

(商品名: KE-311)

ベンゾフェノン	1. 0部
---------	-------

1-メントール	3. 0部
---------	-------

ケトプロフェン	2. 0部
---------	-------

ステアリン酸亜鉛を 0. 2 部にした以外は、実施例 21 に準じて貼付剤を製造した。

### 比較例 8

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	16. 0部
-------------------------	--------

- 21 -

(商品名：カリフレックスTR-1111)

ポリイソブチレン (エクソン化学 (株) 製) 8. 5 部

流動パラフィン 44. 5 部

ステアリン酸亜鉛 11. 0 部

ロジンエステル誘導体 14. 0 部

(商品名：KE-311)

ベンゾフェノン 1. 0 部

1-メントール 3. 0 部

ケトプロフェン 2. 0 部

ステアリン酸亜鉛を 11. 0 部にした以外は、実施例 21 に準じて貼付剤を製造した。

#### 参考例 1

アクリル系粘着剤ニッセツPE-300 (商品名、日本カーバイド工業 (株) 製) 固形分 97 部に対し、ケトプロフェン 3 部を添加混合し、離型処理の施されたポリエステルフィルムに展延後、支持体で覆い、所望の大きさに切断し貼付剤を製造した。

#### 参考例 2

ケトプロフェンをフルルビプロフェンに変えた以外は、参考例 1 と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

#### 試験例 1 (安定性試験)

実施例 4、17～21 および比較例 1～5、7～8 の各貼付剤を用い、60℃、2 ヶ月保存の安定性試験を行い、生成した 1-メントールエステル量を測定した。その結果を表 1 に示す。



表 1

例	1-メントールエステル量 (%)	残存薬物量 (%)	
実施例 4	0.85	99.15	
実施例 17	0.17	99.83	
実施例 18	0.30	99.70	
実施例 19	0.10	99.90	
実施例 20	0.50	99.50	
実施例 21	0.48	99.52	
比較例 1	17.00	83.00	
比較例 2	14.10	85.90	
比較例 3	9.85	90.15	
比較例 4	6.30	93.70	
比較例 5	16.10	83.90	
比較例 7	10.82	89.18	
比較例 8	0.50	99.50	結晶化

表1より明らかなごとく、脂肪酸金属塩であるステアリン酸亜鉛を配合した実施例4、17～21はステアリン酸亜鉛未配合の比較例1～5およびステアリン酸亜鉛0.2重量部配合の比較例7さらにステアリン酸亜鉛1.1重量部配合の比較例8に比して、顕著な1-メントールエステル化抑制作用を示し、含有する薬物の安定性も非常に高いものであった。

#### 試験例2 (溶解安定性試験)

実施例 4、17～21 および比較例 6～8 の各貼付剤を用い、5℃、1ヶ月保存の溶解安定性試験を行った。その結果を表 2 に示す。

表 2

例	5℃, 1ヶ月	状態
実施例 4	◎	異常なし
実施例 17	◎	異常なし
実施例 18	◎	異常なし
実施例 19	◎	異常なし
実施例 20	◎	異常なし
実施例 21	◎	異常なし
比較例 6	×	結晶化
比較例 7	×	結晶化
比較例 8	×	結晶化

### 試験例 3 (ヘアレスマウス皮膚透過試験)

実施例 4、17～21 および比較例 6～8 および参考例 1～2 の各貼付剤を用い、ヘアレスマウス皮膚透過試験を行った。その結果を図 1 に示す。

図 1 に示されるように、実施例 4、17～21 は比較例 6～8 および参考例 1～2 との比較において、明らかに薬物放出、経皮吸収（比較透過量）に優れていることが判明した。

本発明は脂肪酸金属塩を配合することにより分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬と１－メントールとの両者間における化学反応に対して生成するエステル体を著しく抑制することが可能となった。そこで薬効成分でないエステル体の副生成物の生成が著しく抑制されることにより、主薬である抗炎症薬の経皮吸収性並びに薬理活性の向上の点において大きく改善されるに至った。また、基剤中よりの薬物の放出性が良好となった。このように目的とする優れた治療効果をいかに発揮する抗炎症疾患の医薬として、また使用上における安全性がより向上した外用貼付製剤を提供することは、医薬産業上において大変有用である。

## 請 求 の 範 囲

1. 分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬と1-メントールおよび脂肪酸金属塩を含有してなる外用貼付剤。

2. 前記分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬に対する1-メントールと脂肪酸金属塩の配合重量比が、抗炎症薬1に対して1-メントールは0.1～1.0、脂肪酸金属塩は0.1～7である請求項1に記載の外用貼付剤。

3. 前記分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬と1-メントールおよび脂肪酸金属塩、さらに弾性体、粘着付与剤および軟化剤を含有してなる粘着剤からなることを特徴とする請求項1または2に記載の外用貼付剤。

4. 前記脂肪酸金属塩が0.5～10重量%の範囲内にて含有することを特徴とする請求項1、2または3記載の外用貼付剤。

5. 前記脂肪酸金属塩が抗炎症薬の安定化剤またはエステル化抑制剤であることを特徴とする請求項1、2、3または4記載の外用貼付剤。

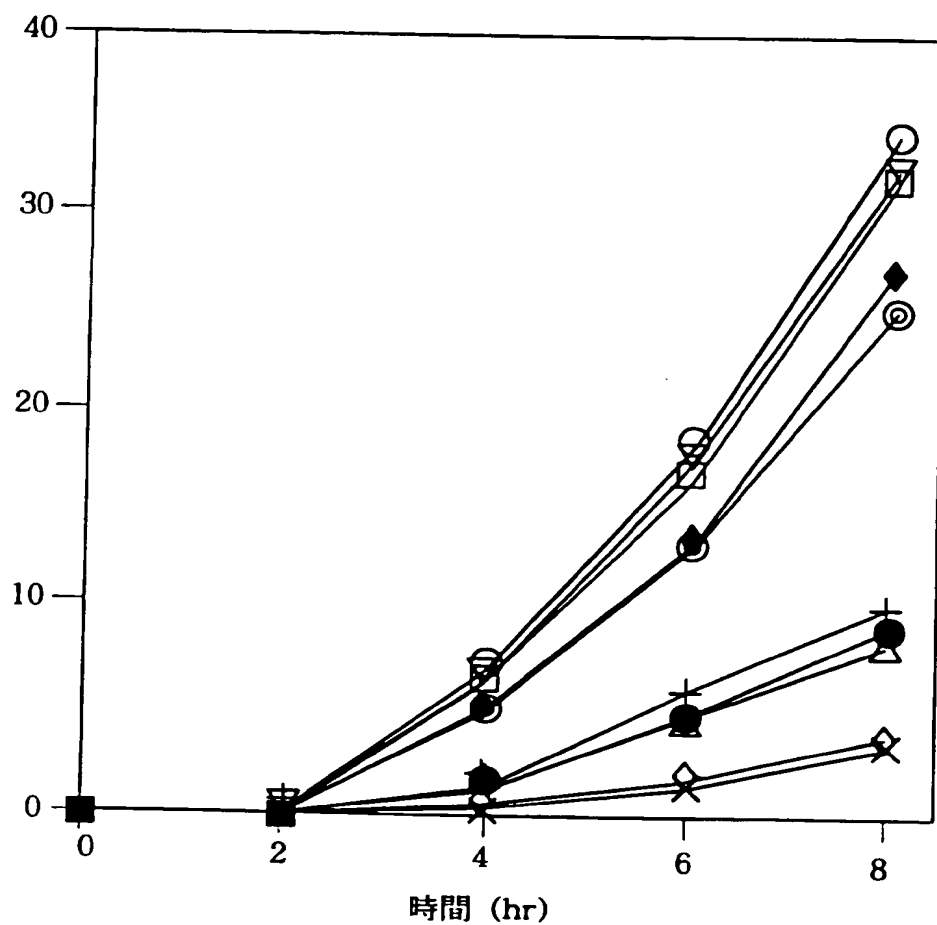
6. 前記脂肪酸金属塩がウンデシレン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ラウリン酸ナトリウムより選択されてなる請求項1、2、3、4または5記載の外用貼付剤。

7. 前記脂肪酸金属塩がステアリン酸亜鉛である請求項6に記載の外用貼付剤。

8. 前記1-メントールが抗炎症薬の溶解剤であることを特徴とする請求項1、2または3記載の外用貼付剤。

9. 前記分子中にカルボン酸基を有する抗炎症薬が、ケトプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、ケトロラクおよびフェルビナクより選択されることを特徴とする請求項1、2または3記載の外用貼付剤。

10. 剤型が硬膏剤である請求項1～9のいずれかに記載の外用貼付剤。

皮膚透過量 ( $\mu\text{g}$ )

- |            |           |
|------------|-----------|
| ◎ : 実施例 4  | ● : 比較例 6 |
| ◆ : 実施例 17 | △ : 比較例 7 |
| ▽ : 実施例 18 | + : 比較例 8 |
| □ : 実施例 20 | ◇ : 比較例 1 |
| ○ : 実施例 21 | × : 比較例 2 |

図 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01798

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/19, A61K9/70, 363, A61K9/70, 367, A61K47/10, A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/19, A61K9/70, 363, A61K9/70, 367, A61K47/10, A61K47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 58-189115, A (Kowa Co., Ltd.), November 4, 1983 (04. 11. 83) (Family: none)	1 - 10
A	JP, 59-51215, A (Nitto Denko Corp.), March 24, 1984 (24. 03. 84) & EP, 93563, A2 & US, 4474798, A	1 - 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 9, 1995 (09. 11. 95)

Date of mailing of the international search report

November 28, 1995 (28. 11. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A61K31/19, A61K9/70, 363, A61K9/70,  
367, A61K47/10, A61K47/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A61K31/19, A61K9/70, 363, A61K9/70,  
367, A61K47/10, A61K47/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 58-189115, A (興和株式会社), 4. 11月. 1983 (04. 11. 83) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, 59-51215, A (日東電気工業株式会社), 24. 3月. 1984 (24. 03. 84) & EP, 93563, A2&US, 4474798, A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

09. 11. 95

## 国際調査報告の発送日

28. 11. 95

## 名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

内 藤 伸 一

4 C 9 5 5 1

電話番号 03-3581-1101 内線

3454